

No English title available.Patent Number: DE19937361

Publication date: 2001-02-22

Inventor(s): BUG JOACHIM (DE); MANNECK IRIS (DE); SCHMID MARTINA (DE)

Applicant(s): MERCK PATENT GMBH (DE)

Requested Patent: WO0112164Application Number: DE19991037361 19990812Priority Number (s): DE19991037361 19990812

IPC Classification: A61K9/28; A61K9/54; A61K35/66

EC Classification: A61K9/28H4, A61K9/28H6B, A61K9/28K, A61K35/74

Equivalents: AU6158100, BR0013110, CA2377415, CZ20020354, EP1207859, HU0203029, JP2003506481T, NO20020676, SK1632002

Abstract

The invention relates to an oral form of administration containing at least one species of micro-organism. The form of administration itself, and/or the micro-organisms, has/have at least one coating that is resistant to gastric juice.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12164 A1

(51) Internationale Patentklassifikation?: A61K 9/34, 35/74, A61P 31/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06580

(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juli 2000 (12.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 199 37 361.2 12. August 1999 (12.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUG, Joachim [DE/DE]; Schmittweg 8, D-64291 Darmstadt (DE). MANNECK, Iris [DE/DE]; Adelheidstrasse 16, D-65185 Wiesbaden (DE). SCHMID, Martina [DE/DE]; Bruststrasse 48, D-64285 Darmstadt (DE).

(74) Anwalt: WOLFF, Felix; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, D-50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

A1

WO 01/12164 A1

(54) Title: ORAL FORM OF ADMINISTRATION CONTAINING PROBIOTIC MICRO-ORGANISMS

(54) Bezeichnung: ORALE DARREICHUNGSFORM ENTHALTEND PROBIOTISCHE MIKROORGANISMEN

(57) Abstract: The invention relates to an oral form of administration containing at least one species of micro-organism. The form of administration itself, and/or the micro-organisms, has/have at least one coating that is resistant to gastric juice.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine orale Darreichungsform, die wenigstens eine Gattung von Mikroorganismen enthält, wobei sie selbst und/oder die Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist bzw. aufweisen.

**ORAL DARREICHUNGSFORM ENTHALTEND PROBIOTISCHE
MIKROORGANISMEN**

Die Erfindung betrifft eine orale Darreichungsform, die wenigstens eine Gattung von probiotischen Mikroorganismen enthält, wobei sie selbst und/oder die 5 probiotischen Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist bzw. aufweisen.

Viele Menschen, insbesondere in den wirtschaftlich und technisch hochentwickelten Ländern, klagen oft über temporäre oder chronische 10 Verdauungsbeschwerden, die durch eine geschädigte oder gestörte Darmflora verursacht werden. Ursache für diese „Wohlstandserkrankungen“ sind meist Streßsituationen, Medikamenten- oder Drogenmißbrauch, Folgeerscheinungen von Antibiotika-Behandlungen aber auch sehr oft Fehlernährung. Akute und drastische Beschwerden lassen sich mit bekannten Arzneimitteln, die 15 nicht nur geeignete pharmazeutische Wirkstoffe, sondern auch entsprechende natürliche Enzyme oder darmspezifische Mikroorganismen beinhalten können, behandeln.

Bei ständigen, leichten, nicht direkt als Krankheit zu bezeichnenden Störungen 20 des Intestinaltraktes ist hingegen oft schon der regelmäßige Verzehr von geeigneten, speziell ausgesuchten Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungspräparaten auf Basis von probiotischen Mikroorganismen ausreichend, um die Symptome, die eine gestörte oder geschädigte Darmflora hervorrufen, zu lindern oder zu beseitigen. Aber auch bei intakter bzw. bei 25 gesunder Darmflora kann die Zuführung von probiotischen Mikroorganismen, insbesondere in Verbindung mit Antioxidantien eine immunstimulierender Wirkung haben.

Joghurt- und Sauermilchprodukte erfreuen sich aus diesen Gründen einer 30 zunehmenden Beliebtheit. Die meisten dieser für die Ernährung wertvollen Produkte, die geeignete probiotische Mikroorganismen zu diesem Zweck enthalten, sind jedoch Frischwaren und lassen sich daher nur unter Kühlung und dann auch nur wenige Tage aufbewahren.

Desweiteren gibt es auch Produkte, welche die geeigneten probiotischen Mikroorganismen als Monopräparat offerieren. Diese haben jedoch den Nachteil, daß sie in vielen Ländern nicht als Lebensmittel oder Lebensmittelergänzung zugelassen sind, da sie keine weiteren ernährungsphysiologisch wertvollen Stoffe, 5 wie z.B. Mineralstoffe, Fette, Vitamine, Kohlenhydrate, Eiweißstoffe, Ballaststoffe oder Spurenelemente enthalten.

Darüber hinaus können im Durchschnitt nur circa 10 % der eingenommenen probiotischen Mikroorganismen im menschlichen oder tierischen Darm ihre 10 gesundheitsfördernde Aktivität entfalten. Daher ist es notwendig, eine wesentlich größere Menge probiotischer Mikroorganismen einzunehmen als es eigentlich therapeutisch notwendig ist, um eine ausreichend hohe Aktivität dieser probiotischen Mikroorganismen im menschlichen und tierischen Darm und damit auch eine gesundheitsfördernde Wirkung zu erzielen.

15

Aufgabe der Erfindung war es daher die Aktivität der probiotischen Mikroorganismen im menschlichen und/oder tierischen Darm und damit auch deren gesundheitsfördernde Wirkung zu erhöhen.

20 Die Lösung der Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch die Bereitstellung einer oralen Darreichungsform, die wenigstens eine Gattung von probiotischen Mikroorganismen enthält und bei der sie selbst und/oder die probiotischen Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweisen.

25 Vorzugsweise ist die orale Darreichungsform eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel, ein Granulat oder ein Pulver, besonders bevorzugt eine Tablette und ganz besonders bevorzugt eine Mehrschichttablette.

Als probiotische Mikroorganismen sind alle Mikroorganismen geeignet, die im 30 gesunden menschlichen oder tierischen Darm entweder selbst üblicherweise vorkommen und/oder die eine gesundheitsfördernde Wirkung auf den gesunden, gestörten oder erkrankten Intestinaltrakt haben. Beispielsweise fördern probiotische Mikroorganismen die intestinale Lactoseverdauung bei Personen mit Milchzuckerunverträglichkeit oder die raschere Genesung bei verschiedenen 2

Durchfallkrankheiten. Vorzugsweise handelt es sich bei den verwendeten probiotischen Mikroorganismen um Lactobacillen, Bifidobakterien, oder Streptokokken. Besonders bevorzugt handelt es sich um *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* 5 und/oder *Lactobacillus plantarum*.

Die Menge der probiotischen Mikroorganismen in der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform ist so zu wählen, daß die angestrebte gesundheitsfördernde Wirkung gewährleistet wird. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße orale 10 Darreichungsform 10^3 bis 10^{12} , besonders bevorzugt 10^5 bis 10^{11} und ganz besonders bevorzugt 10^7 bis 10^{10} probiotische Mikroorganismen. Für die Stabilität in Hinsicht auf die Anzahl und die Aktivität lebender Mikroorganismen ist es vorteilhaft wenn die verwendeten Materialien, insbesondere das Trägermaterial, in welches die probiotischen Mikroorganismen eingebettet sind, einen möglichst 15 geringen Wassergehalt aufweisen. Vorzugsweise beträgt der Wassergehalt $\leq 3,0$ Gew.%, besonders bevorzugt $\leq 0,1$ Gew.% bezogen auf das Gewicht des Trägermaterials.

Erfindungsgemäß enthält die orale Darreichungsform wenigstens einen 20 magensaftresistenten Überzug. In einer bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße orale Darreichungsform wenigstens einen Überzug auf, der im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße orale 25 Darreichungsform wenigstens einen Überzug auf, welcher aus wenigstens zwei Schichten besteht, wobei eine Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder eine Schicht im wesentlichen aus Schellack oder Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

30 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße orale Darreichungsform wenigstens einen Überzug auf, welcher aus wenigstens zwei Schichten besteht, wobei die/eine innere, Kern-nahe Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon

und/oder die/eine äußere, Kern-ferne Schicht im wesentlichen aus Schellack oder Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.

Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform 1 bis 10

5 Gew.% Schellack, besonders bevorzugt 1,5 bis 6 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 2 bis 3,5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der oralen Darreichungsform.

Für die erfindungsgemäße orale Darreichungsform ist es wesentlich, daß sie einen

10 magensaftresistenten Überzug aufweisen, der mindestens so groß ist, daß er die probiotischen Mikroorganismen vollständig umschließt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der oralen Darreichungsform enthält probiotische Mikroorganismen, die selbst mit einem magensaftresistenten

15 Überzug versehen sind. Hierzu werden die probiotischen Mikroorganismen nach verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden getrocknet und anschließend mit mindestens einem magensaftresistenten Überzug versehen.

20 Darüber hinaus kann die erfindungsgemäße orale Darreichungsform selbst und/oder die probiotischen Mikroorganismen zusätzlich zu dem/den magensaftresistenten Überzug/Überzügen gegebenfalls noch einen oder mehrere weitere(n) Überzug/Überzüge aufweisen. Vorzugsweise dient/dienen dieser Überzug/diese Überzüge dazu, eine bessere Anhaftung des/der magensaftresistenten Überzuges/Überzüge zu erzielen und/oder der 25 Verbesserung des Geschmacks, der Haltbarkeit und/oder der optischen Erscheinung.

Die Überzüge können sowohl aus wässriger Lösung, wie auch aus organischer Lösung aufgebracht werden. Für die erfindungsgemäße orale Darreichungsform 30 ist es von Vorteil, wenn der erste Überzug bzw. die erste oder innere, Kern-nahe Schicht aus organischer Lösung aufgebracht wird, da die probiotischen Mikroorganismen häufig sehr empfindlich auf Feuchtigkeit reagieren. Besonders vorteilhaft ist ein Aufbringen der Überzüge bzw. Schichten aus einer alkoholischen Lösung der Überzugsmaterialien.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform zusätzlich zu den probiotischen Mikroorganismen weitere ernährungsrelevante Zusätze. Vorzugsweise enthält sie Vitamine, Mineralstoffe,

5 Spurenelemente, Ballaststoffe, Enzyme, Pflanzenextrakte, Eiweiße, Kohlenhydrate und/oder Fette. Enthält die orale Darreichungsform ernährungsrelevante Zusätze, deren Verdauung bereits im Magen beginnt, wie z.B. Eiweiße, so ist es wichtig, daß diese ernährungsrelevanten Zusätze zumindest nicht vollständig von einem magensaftresistenten Überzug

10 umschlossen sind.

Hierbei kann es in Abhängigkeit von den eingesetzten ernährungsrelevanten Zusätzen notwendig sein, diese untereinander und/oder diese und die probiotischen Mikroorganismen so in die erfindungsgemäße orale

15 Darreichungsform einzubringen, daß sie nicht miteinander in Kontakt kommen. Vorzugsweise wird dies durch das Einbringen der ernährungsrelevanten Zusätze und/oder Mikroorganismen in verschiedene Schichten einer Mehrschichtablette erreicht.

20 Bevorzugte Vitamine sind Vitamin A (β -Carotin), Vitamin C, Vitamin E, Vitamine des B-Komplexes und/oder Vitamin K. Besonders bevorzugte Vitamine sind Vitamin A, Vitamin C und/oder Vitamin E. Die Menge an den Vitaminen richtet sich in der Regel nach der empfohlenen Mindestbedarfdosis für das jeweilige Vitamin, wobei diese jedoch auch um durchschnittlich 50 bis 200 % überschritten werden

25 kann. Bevorzugte Bereiche sind für das Vitamin C zwischen 50 und 300 mg, für das Vitamin E 10 bis 50 mg, für das Vitamin A \leq 1,5 mg und für die Vitamine des B-Komplexes 10 μ g bis 20 mg.

30 Bevorzugte Mineralstoffe sind für den Verzehr geeignete, anorganische oder organische Natrium-, Kalium-, Calcium, Magnesium-, Zink- und/oder Eisensalze, welche vorzugsweise als Carbonate, Bicarbonate, Phosphate, Biphosphate, Sulfate, Bisulfate, Chloride, Fluoride, Citrate und/oder Lactate vorliegen. Der Anteil an Mineralstoffen bezogen auf das Gesamtgewicht der oralen Darreichungsform beträgt vorzugsweise von 20 bis 40 Gew.%. Vorzugsweise enthält die

erfindungsgemäße orale Darreichungsform als Spurenelemente Silicium, Chrom, Mangan, Jod, Molybdän, Selen und/oder Kupfer.

Als Ballaststoffe enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungsform

5 vorzugsweise Sojakeie, Maiskleie, Weizenkleie und/oder Getreideschrot, besonders bevorzugt Sojakeie. Der Anteil an Ballaststoffen bezogen auf das Gesamtgewicht der oralen Darreichungsform beträgt vorzugsweise 2 bis 50 Gew.%.

10 Bevorzugte Enzyme bzw. Co-Enzyme sind Lipasen und/oder Proteasen bzw. Co-Enzym Q, Superoxiddismutase und/oder Gluthathionperoxidase, die die Magen- und/oder Darmfunktion und/oder den Stoffwechsel fördern. Diese können in an sich bekannter Menge und in an sich bekannter Form eingebracht werden.

15 Die orale Darreichungsform enthält außerdem weitere probiotische Substanzen, vorzugsweise Oligo-Fructose und/oder andere Oligozucker.

Vorzugsweise sind die Pflanzenextrakte Trockenextrakte aus Echinaceae, Bioflavonoide, Polyphenole, Phytoöstrogene und/oder Saponine.

20 Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße orale Darreichungform als Eiweiße Sojaprotein und/oder Molkenprotein und/oder als Fette solche Fette, die mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthalten.

25 Die erfindungsgemäße orale Darreichungsform kann außerdem je nach Ausführungsform die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Die Auswahl der Hilfs- und/oder Zusatzstoffe hängt auch von den lebensmittelrechtlichen Bestimmungen des Landes ab, in dem die erfindungsgemäße orale Darreichungsform zum Einsatz kommen soll. Vorzugsweise enthält die 30 erfindungsgemäße orale Darreichungsform als weitere Hilfsstoffe, insbesondere in dem Überzug, Weichmacher, wie z.B. Glycerin, Miglyol, Trennwax und/oder acetylierte Monoglyceride.

Als weitere Hilfs- und/oder Zusatzstoffe kommen, beispielsweise für die erfindungsgemäßen Tabletten, Mehrschichttabletten und/oder Dragees, Stärke

(z.B. Maisstärke), Talcum, mikrokristalline Cellulose, Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidon und/oder Cellulosepulver zum Einsatz. Als weitere Bestandteile können als Bindemittel und/oder Trennmittel Kohlenhydrate, wie beispielsweise Mannit, Sorbit, Xylit, Glucose, Sucrose, Fructose, Maltose,

5 Dextrose, Maltodextrin und/oder Kaolin und/oder Cellulosederivate, wie beispielsweise Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Calciumcarbonat, Calcium-, Magnesium- und/oder Glycerinstearat eingesetzt werden. Des Weiteren kann die erfindungsgemäße orale Darreichungsform auch Farb-, Geschmacks- und/oder

10 Aromastoffe, sowie Gleitmittel, Antioxidantien und/oder Stabilisatoren enthalten. Der Gehalt dieser Grundlagenstoffe richtet sich einerseits nach dem angestrebten Gehalt an probiotischen Mikroorganismen, Vitaminen, Enzymen, Ballaststoffen u.s.w. und andererseits nach Kriterien, die die mechanisch-physikalischen Eigenschaften der oralen Darreichungsform bestimmen, wie z.B. Härte,

15 Verpreßbarkeit, Größe, Farbe und/oder Form.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform kann nach verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt werden. Diese

20 Methoden sind z.B. aus H. Sucker, P. Fuchs, P. Speisser, „Pharmazeutische Technologie“, Stuttgart 1978 oder K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, „Pharmazeutische Technologie“, Stuttgart 1986 bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und sind somit Teil der Offenbarung.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Überzug(e) aus wäßriger Lösung und/oder aus organischer Lösung, bevorzugt aus organischer Lösung und besonders bevorzugt aus alkoholischer Lösung aufgebracht wird/werden.

30 Die Überzüge können nach den üblichen dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Die erfindungsgemäße orale Darreichungsform hat den Vorteil, daß eine wesentlich geringere Menge an probiotischen Mikroorganismen notwendig ist, um die gewünschte gesundheitsfördernde Wirkung zu erzielen. Sie lassen sich daher wesentlich billiger herstellen.

Beispiele:

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

5

Beispiel 1

Auf einer Exzenterpresse E1 der Firma Fette bzw. KS der Firma Kilian wurde eine Mischung aus 65 % Bakterienzubereitung, 6 % mikrokristalliner Cellulose, 20 % 10 Tricalciumphosphat, 2 % Glycerylpalmitostearat, 0,6 % Magnesiumstearat, und 6,4 % Sprengmittel zusammen mit einer Vitamin- und einer Mineralstoffmischung zu einer oblongförmigen Tablette mit einem Kerngewicht von 1,35 g und den Maßen 20,0 mm x 8,8 mm x 7,0 mm verpreßt. Zur Herstellung des 15 magensaftresistenten Überzuges wurde zunächst der Schellack unter Rühren in Ethanol gelöst und, nach Erhalt einer klaren Lösung, das Miglyol in die Lösung gegeben und für weitere 15 Minuten nachgerührt. Anschließend wurde diese Lösung mit Hilfe einer Schlick-Düse auf die Tablette gebracht. Die Prozeßparameter wurden so gewählt, daß ein homogener Filmauftrag erfolgte. Die 20 Menge an Schellack betrug 2,1 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes entsprechend 4,5 mg pro cm² Tablettenoberfläche.

Beispiel 2

Auf einem Rundläufer der Firma Manesty wurde eine Mischung aus 10 % 25 Bakterienzubereitung, 33 % Lactose, 48,4 % mikrokristalliner Cellulose, 2 % Glycerylpalmitostearat, 0,6 % Magnesiumstearat und 6,0 % Sprengmittel zusammen mit einer Vitamin- und einer Mineralstoffmischung zu einer eiförmigen Tablette mit einem Kerngewicht von 1,0 g und den Maßen 18,0 mm x 8,8 mm x 7,2 mm verpreßt. Im Anschluß daran wurde durch Aufsprühen aus ethanolischer 30 Lösung ein Film aus Hydroxypropylmethylcellulose aufgebracht. Die Menge an aufgebrachter Hydroxypropylmethylcellulose betrug 0,8 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend 1,4 mg pro cm² Tablettenoberfläche. Auf diese erste Schicht aus Hydroxypropylmethylcellulose wurde dann, ebenfalls durch Aufsprühen aus ethanolischer Lösung, ein weiterer, magensaftresistenter Überzug

aus Schellack, Polyvinylpyrrolidon und acetylierten Monoglyceriden aufgebracht. Die Menge an aufgebrachtem Schellack betrug zwischen 0,25 und 0,35 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend $4,5 \text{ mg/cm}^2$ bis $6,3 \text{ mg/cm}^2$ Tablettenoberfläche. Die Menge an acetylierten Monoglyceriden sowie an

5 Polyvinylpyrrolidon betrug jeweils 14,2 Gew.% bezogen auf die eingesetzte Menge an Schellack.

Beispiel 3

10 Auf einem Rundläufer der Firma Hata wurde eine Mischung aus 65 % Bakterienzubereitung, 6 % mikrokristalliner Cellulose, 20 % Tricalciumphosphat, 2 % Glycerylpalmitostearat, 0,6 % Magnesiumstearat, und 6,4 % Sprengmittel zusammen mit einer Vitamin- und einer Mineralstoffmischung zu einer eiförmigen Tablette mit einem Kerngewicht von 1,35 g und den Maßen 21,0 mm x 10,0 mm x

15 8,0 mm verpreßt. Im Anschluß daran wurde durch Ausprühen aus ethanolischer Lösung ein Film aus Hydroxypropylmethylcellulose und Glycerin oder Miglyol aufgebracht. Die Menge an aufgebrachter Hydroxypropylmethylcellulose betrug 0,8 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend $1,48 \text{ mg pro cm}^2$ Tablettenoberfläche. Die Menge an Glycerin bzw. Miglyol betrug 10 Gew.%

20 bezogen auf die eingesetzte Menge an Hydroxypropylmethylcellulose. Auf diese erste Schicht aus Hydroxypropylmethylcellulose wurde, ebenfalls durch Aufsprühen aus ethanolischer Lösung, ein weiterer, magensaftresistenter Überzug aus Schellack, Polyvinylpyrrolidon und acetylierten Monoglyceriden aufgebracht. Die Menge an aufgebrachtem Schellack betrug zwischen 0,3 und 0,5 Gew.%

25 bezogen auf das Gewicht des Kernes, entsprechend $4,1 \text{ mg/cm}^2$ bis $6,8 \text{ mg/cm}^2$ Tablettenoberfläche. Die Menge an acetylierten Monoglyceriden sowie an Polyvinylpyrrolidon betrug jeweils 14,2 Gew.% bezogen auf die eingesetzte Menge an Schellack.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Orale Darreichungsform enthaltend wenigstens eine Gattung von probiotischen Mikroorganismen, dadurch gekennzeichnet, daß sie selbst und/oder die probiotischen Mikroorganismen wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist/aufweisen.
5
2. Orale Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel, ein Granulat oder ein Pulver, vorzugsweise eine Tablette und besonders bevorzugt eine
10 Mehrschichttablette ist.
3. Orale Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die probiotischen Mikroorganismen Lactobacillen, Bifidobakterien, oder
15 Streptokokken, vorzugsweise Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobakterium bifidum, Bifidobakterium longum und/oder Lactobacillus plantarum sind.
4. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10^3 bis 10^{12} vorzugsweise 10^5 bis 10^{11} und besonders bevorzugt 10^7 bis 10^{10} probiotische Mikroorganismen enthält.
20
5. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon
25 besteht.
6. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus mindestens zwei Schichten besteht, wobei eine Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder eine Schicht im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon
30 besteht.

7. Orale Darreichungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus mindestens zwei übereinander angeordneten Schichten besteht, wobei die/eine innere, Kern-nahe Schicht im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder die/eine äußere, Kern-ferne Schicht im wesentlichen aus Schellack oder aus Schellack und Polyvinylpyrrolidon besteht.
5
8. Orale Darreichungsform nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Schellack 1 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 10 1,5 bis 6 Gew.% und besonders bevorzugt 2 bis 3,5 Gew.% beträgt.
9. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere ernährungsrelevante Zusätze, vorzugsweise Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Ballaststoffe, 15 Enzyme, Pflanzenextrakte, Eiweiße, Kohlenhydrate und/oder Fette enthält.
10. Orale Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Hilfsstoffe, insbesondere in dem Überzug/den Überzügen, vorzugsweise Weichmacher, besonders bevorzugt 20 Glycerin, Miglyol, Trennwax und/oder acetylierte Monoglyceride enthält.
11. Verfahren zur Herstellung einer oralen Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus wässriger Lösung und/oder aus organischer Lösung, bevorzugt aus 25 organischer Lösung, besonders bevorzugt aus alkoholischer Lösung aufgebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/34 A61K35/74 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 20745 A (KIM DONG YEUN ;PARK DONG WOO (KR); JEON HONG RYEOL (KR); IL YANG P) 29 April 1999 (29.04.99) page 4, line 6 – page 7, line 19 page 10 – page 11 ; example 2 claims 1-14	1-11 6
X	DATABASE WPI Week 8725 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1987-288458 XP002155191 "Capsules containing bacteria dispersed in oil or powder" & JP 62 201823 A ((FREN) FREUND SANGYO KK) 5 September 1987 (05.09.87) abstract	1-5,9,11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December 2000 (19.12.00)Date of mailing of the international search report
9 January 2001 (09.01.01)Name and mailing address of the ISA/
E.P.O
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/06580

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 264 989 A (PROTER SPA) 27 April 1988 (27.04.88) page 2 ; example 1 claims 1-3 ---	6
A	DATABASE WPI Week 9727 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-294858 XP002155192 "Preparation of granules containing useful enteric bacteria" & JP 09 110706 A ((HORI-N) HORIUCHI SHOKUHIN KOGYO KK), 28 April 1997 (28.04.97) abstract -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/06580

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/34 A61K35/74 A61P31/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 20745 A (KIM DONG YEUN ;PARK DONG WOO (KR); JEON HONG RYEOL (KR); IL YANG P) 29. April 1999 (1999-04-29)	1-11
Y	Seite 4, Zeile 6 -Seite 7, Zeile 19 Seite 10 -Seite 11; Beispiel 2 Ansprüche 1-14 ---	6
X	DATABASE WPI Week 8725 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1987-288458 XP002155191 "Capsules containing bacteria dispersed in oil or powder" & JP 62 201823 A ((FREN) FREUND SANGYO KK) , 5. September 1987 (1987-09-05) Zusammenfassung ---	1-5,9,11 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erschelen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. Dezember 2000	09. 01. 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/06580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9920745 A	29-04-1999	CN EP	1276009 T 1023440 A	06-12-2000 02-08-2000
JP 62201823 A	05-09-1987		NONE	
EP 0264989 A	27-04-1988	IT DE JP JP US	1197316 B 3775335 A 2572781 B 63146816 A 4861599 A	30-11-1988 30-01-1992 16-01-1997 18-06-1988 29-08-1989
JP 9110706 A	28-04-1997	JP	2859217 B	17-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/06580

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 264 989 A (PROTER SPA) 27. April 1988 (1988-04-27) Seite 2; Beispiel 1 Ansprüche 1-3 ---	6
A	DATABASE WPI Week 9727 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-294858 XP002155192 "Preparation of granules containing useful enteric bacteria" & JP 09 110706 A ((HORI-N) HORIUCHI SHOKUHIN KOGYO KK), 28. April 1997 (1997-04-28) Zusammenfassung -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06580

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9920745 A	29-04-1999	CN	1276009 T	06-12-2000
		EP	1023440 A	02-08-2000
JP 62201823 A	05-09-1987	KEINE		
EP 0264989 A	27-04-1988	IT	1197316 B	30-11-1988
		DE	3775335 A	30-01-1992
		JP	2572781 B	16-01-1997
		JP	63146816 A	18-06-1988
		US	4861599 A	29-08-1989
JP 9110706 A	28-04-1997	JP	2859217 B	17-02-1999